

## Варианты поражения легких при аутоиммунных заболеваниях печени

Л.А. АКУЛКИНА<sup>2</sup>, М.Ю. БРОВКО<sup>1</sup>, В.И. ШОЛОМОВА<sup>1,2</sup>, Т.П. РОЗИНА<sup>1,2</sup>, А.Ш. ЯНАКАЕВА<sup>1</sup>,  
Л.Я. ФРАНЦУЗЕВИЧ<sup>2</sup>, М.В. ЛЕБЕДЕВА<sup>1</sup>, В.В. ФОМИН<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М.Тареева ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>Кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Аннотация

К первичным аутоиммунным заболеваниям печени традиционно относят первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит и аутоиммунный гепатит. Несмотря на преимущественное поражение органов гепатобилиарной системы, в течение последних десятилетий получено множество данных, свидетельствующих в пользу наличия внепеченочных проявлений данных заболеваний, в частности, поражения легких в виде очаговых и интерстициальных изменений с возможным прогрессированием, развитием фиброза и дыхательной недостаточности. При поражении легких в патологический процесс могут вовлекаться как паренхима органа, так и сосуды, плевра, внутригрудные лимфатические узлы, при этом наиболее достоверным методом, позволяющим оценить объем поражения в дебюте заболевания и его эволюцию в динамике, является компьютерная томография высокого разрешения. В связи с возможностью длительного бессимптомного течения легочного процесса с развитием необратимых изменений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени представляется обоснованным проведение скрининговых исследований для своевременного выявления и лечения поражений легких в рамках данной патологии.

*Ключевые слова:* интерстициальные заболевания легких, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит.

## Variety of lung involvement in autoimmune liver diseases

L.A. AKULKINA<sup>2</sup>, M.Yu BROVKO<sup>1</sup>, V.I. SHOLOMOVA<sup>1,2</sup>, T.P. ROZINA<sup>1,2</sup>, A.S. YANAKAYEVA<sup>1</sup>, L.Ya. FRANTSUZEVICH<sup>2</sup>,  
M.V. LEBEDEVA<sup>1</sup>, V.V. FOMIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Tareev clinic of Internal Diseases;

<sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Base Medicine, Department of Internal medicine;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Faculty of Medicine, Chair of Internal Medicine No.1

The primary autoimmune liver diseases conventionally include primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. Despite of primary autoimmune affection of different parts of the hepatobiliary system, in the recent decades, a lot of data has emerged indicating the presence of extrahepatic manifestations of these diseases, in particular, lung lesions, such as nodular and interstitial changes with possible progression and development of fibrosis and respiratory failure. In case of lungs disease, both pulmonary parenchyma and lung vessels, pleura, and intrathoracic lymph nodes can be involved. The most sensitive and specific procedure to assess the extent of the lung lesions and their evolution is high-resolution computed tomography. Due to the possibility of long-term asymptomatic course of the pulmonary disease and development of irreversible changes in patients with autoimmune liver diseases, it seems reasonable to conduct screening studies aimed at early detection and treatment of lung lesions in this population.

*Keywords:* interstitial lung disease, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis.

АИГ – аутоиммунный гепатит

АМА – антимитохондриальные антитела

ГКС – глюкокортикостероиды

ДСЛ – диффузионная способность легких

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

ОБОП – облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией

ПБХ – первичный билиарный холангит

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

Аутоиммунные заболевания печени традиционно включают в себя первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и аутоиммунный гепатит (АИГ). При данной патологии происходит иммуноопосредованное прогрессирующее поражение гепатоцитов и клеток желчных протоков, что может приводить к развитию цирроза печени и печеночной недостаточности. Кроме того, в течение последних десятилетий получено множество данных, свидетельствующих о возможности развития внепеченочных проявлений данных заболеваний, в частности,

поражения легких, плевры, внутригрудных лимфатических узлов. Высказываются также предположения о том, что аутоиммунные заболевания печени следует рассматривать в качестве системных с полиорганным поражением [1].

При выявлении легочного поражения у пациента с аутоиммунным заболеванием печени следует проводить дифференциальную диагностику с системной аутоиммунной патологией, в первую очередь с саркоидозом и IgG4-ассоциированным заболеванием [2]. В данной ситуации проведение дифференциальной диагностики может осложняться наличием сходных клинико-рентгенологических

признаков, что требует проведения комплексного лабораторного обследования, включая серологическое, а в ряде случаев – биопсии легкого с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биопсийного материала [3, 4]. В данном обзоре представлены основные варианты поражения органов дыхательной системы при аутоиммунных заболеваниях печени, за исключением осложнений цирроза печени (гепатопульмонального синдрома, портопульмональной гипертензии, печеночного гидроторакса), так как они не являются специфичными.

## Поражение легких при первичном билиарном холангите

ПБХ – это хроническое аутоиммунное заболевание, при котором воспаление, деструкция и фиброз внутрипеченочных желчных протоков приводят к развитию цирроза и печеночной недостаточности. Частота встречаемости ПБХ варьирует в разных регионах мира и составляет от 40 до 400 на 1 млн населения, чаще болеют женщины среднего возраста (соотношение женщин и мужчин 9:1 – 12:1). При ПБХ описаны случаи семейного наследования заболевания, оно встречается у 4% родственников первой линии и 63% однояйцевых близнецов, риск у сестер пациенток в 14 раз выше популяционного; кроме того, может наблюдаться сочетание ПБХ с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как синдром Шегрена, системная склеродермия, ревматоидный артрит и др. [5].

Диагноз ПБХ устанавливается при наличии у пациента двух из трех критериев, предложенных Американской ассоциацией по изучению болезней печени: 1) длительного (>6 мес) холестаза с повышением активности щелочной фосфатазы и/или гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови; 2) антимитохондриальных антител (АМА) в титре >1:40 или АМА-М2 антител в любом титре; 3) наличием гистологических признаков ПБХ по данным биопсии печени (хронический негнойный деструктивный холангит, часто гранулематозный, в сочетании с деструкцией междоль-

ковых желчных протоков) [1]. При этом также должен быть исключен обструктивный холестаз [6].

Обычно диагноз печеночного поражения предшествует развитию легочной патологии, хотя в литературе описаны и обратные случаи [1]. Наиболее часто выявляется интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), реже – поражение бронхов или развитие легочной гипертензии (ЛАГ). Различные варианты легочной патологии, описанные при ПБХ, представлены в **таблице** [7].

### Варианты поражения легких при ПБХ [7]

Изолированное снижение диффузионной способности легких (ДСЛ)

Субклинический альвеолит

ИЗЛ:

- легочный фиброз
- лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП)
- неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)
- облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП)

Гранулематозное поражение легких

Поражение бронхов

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

Легочное кровотечение

Плевральный выпот

Субклиническое поражение легких в виде снижения ДСЛ для газов встречается при ПБХ довольно часто; впервые оно описано R. Rodriguez-Roisin и соавт. в 1981 г. [8]. Позднее P. Uddenfeldt и соавт. [9] сравнили значения функциональных легочных параметров у пациентов с ПБХ ( $n=25$ ) и здоровых добровольцев ( $n=17$ ): снижение функциональных легочных параметров отмечалось у 56% пациентов с ПБХ, снижение ДСЛ – у 36% – достоверно чаще по сравнению с группой контроля, где ни у одного из пациентов не отмечалось снижения вышеуказанных параметров [9]. M.J. Krowka и соавт. [10] обследовали 67 некурящих пациентов с ПБХ и выявили достоверную зависимость между тяжестью печеночного поражения и ДСЛ. В данном исследовании не выявлено ассоциации между значениями функциональных легочных параметров и наличием синдрома Шегрена, а также клинических проявлений портальной гипертензии [10]. В другом исследовании, включившем 61 пациента с различными стадиями поражения печени при ПБХ, снижение ДСЛ отмечалось у 24 (39%) пациентов, при этом также не выявлено зависимости между ДСЛ и выраженностью печеночного поражения, а также наличием сопутствующего синдрома Шегрена. Продемонстрирована статистически достоверная корреляция между снижением ДСЛ и наличием системной склеродермии, а также наличием циркулирующих антицентромерных антител [11].

#### Сведения об авторах:

*Акулкина Лариса Анатольевна* – клин. ординатор каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова; тел.: +7(499)248-57-55; e-mail: akullar.ru@mail.ru

*Бровко Михаил Юрьевич* – к.м.н., зав. отд-нием пульмонологии и профпатологии, Клиника им. Е.М.Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(499)248-57-11; e-mail: michael.brovko@gmail.com

*Розина Тэона Павловна* – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; доц. каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова; тел.: +7(499)248-49-95; e-mail: alrozin@yandex.ru

*Янакаева Алиса Шамильевна* – врач-рентгенолог отд-ния лучевой диагностики, Клиника им. Е.М.Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(499)248-80-30; e-mail: yanakaewa@gmail.com

*Французевич Лайне* – клин. ординатор каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, МГУ им. М.В.Ломоносова; тел.: +7(499)248-57-55; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru

*Лебедева Марина Валерьевна* – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(499)248-57-55; e-mail: marinaamisa@mail.ru

*Фомин Виктор Викторович* – д.м.н., проф., член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(495)609-14-00 доб. 2142; e-mail: fomin@mma.ru

#### Контактная информация:

*Шоломова Виктория Игоревна* – врач-пульмонолог отд-ния пульмонологии и профпатологии, Клиника им. Е.М.Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; аспирант каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; тел.: +7(499)248-57-55; e-mail: vsholomova@mail.ru

ПБХ характеризуется персистирующей аутоиммунной активностью с участием Т-лимфоцитов, направленной против эпителия мелких внутридольковых желчных протоков, в исходе приводящей к их прогрессирующей деструкции. Можно предположить, что сходная аутоиммунная активность при ПБХ также направлена и на альвеолярный эпителий. В одном из исследований, посвященных выявлению субклинического альвеолита у пациентов с ПБХ, авторы сравнили клеточный состав лаважной жидкости пациентов с ПБХ, алкогольным циррозом печени и здоровых добровольцев. У значительной части пациентов с ПБХ выявлены признаки субклинической альвеолярной инфильтрации, преимущественно состоящей из CD4-лимфоцитов и активированных альвеолярных макрофагов. Одним из ограничений данного исследования было сопутствующее наличие синдрома Шегрена у 7 из 12 пациентов [7]. Так как до 44% пациентов с синдромом Шегрена имеют признаки субклинического альвеолита, однозначно установить причину развития изменений в легких невозможно [12]. М.А. Spiteri и соавт. [13] исследовали клеточный состав лаважной жидкости у пациентов с саркоидозом, ПБХ без клинических признаков поражения легких и здоровых добровольцев. У всех пациентов с легочным саркоидозом выявлялся лимфоцитарный альвеолит, при этом доля лимфоцитов в лаважной жидкости составляла 29,2%. У 6 из 10 пациентов с ПБХ выявлялись признаки альвеолита с уровнем лимфоцитов 27,6%. При сравнении пациентов с ПБХ и саркоидозом отмечены сопоставимые значения соотношения CD4/CD8 лимфоцитов (4,13 и 5,6 соответственно). Важно отметить, что у 5 из 6 пациентов с признаками альвеолита по данным бронхоальвеолярного лаважа, несмотря на нормальную рентгенографическую картину и отсутствие отклонений при физикальном осмотре, выявлены интерстициальные изменения в легких по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Наиболее распространенным вариантом поражения легких в рамках ПБХ являются различные типы ИЗЛ; частота их составляет приблизительно 15% [14]. По данным мировой литературы известно, что ПБХ может быть ассоциирован с развитием различных типов ИЗЛ, таких как легочный фиброз (рис. 1), ЛИП, НСИП, ОБОП, а также гранулематозное поражение легких, морфологически сходное с саркоидозом (рис. 2). Одновременное наличие синдрома Шегрена у пациентов с ПБХ повышает риск развития ИЗЛ. В исследовании, включавшем 109 пациентов с ПБХ, одновременное наличие синдрома Шегрена отмечалось у 46 (42,2%) пациентов. Частота встречаемости ИЗЛ у пациентов с ПБХ и синдромом Шегрена составила 21,7%, тогда как у пациентов без синдрома Шегрена – всего 1,6% [15]. Тем не менее развитие ИЗЛ часто имеет место и у пациентов с ПБХ без сопутствующей аутоиммунной патологии, что указывает на прямую связь развития ИЗЛ с данным аутоиммунным заболеванием печени. М. Shen и соавт. [6] систематически исследовали развитие ИЗЛ в качестве осложнения ПБХ в проспективном исследовании, включавшем 178 пациентов, с длительностью наблюдения 6 лет. Частота развития ИЗЛ составила 15,7% (n=28). Из всех пациентов с ИЗЛ у 53,6% отмечалось наличие респираторной симптоматики, а у 88,2% выявлялись рестриктивные вентиляционные нарушения и/или снижение ДСЛ.

По результатам одного из исследований, основным гистопатологическим вариантом ИЗЛ, ассоциированным с ПБХ, была ЛИП [6]. Несмотря на большой риск развития ЛИП при наличии синдрома Шегрена, рентгенологическая и морфологическая картина ЛИП описана также у пациентов с изолированным ПБХ. По данным гистологического

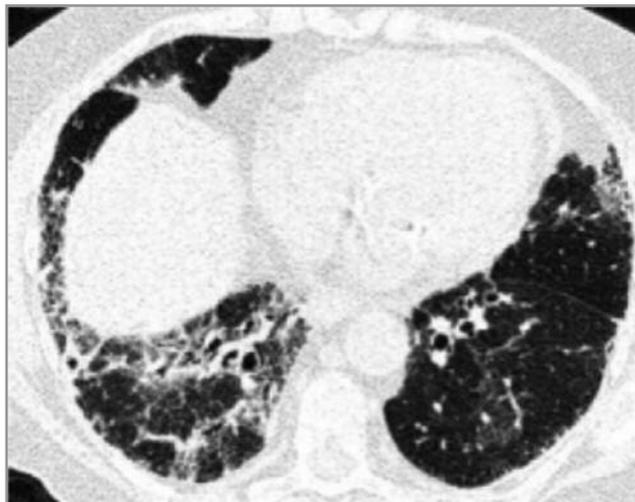


Рис. 1. Утолщение междольковых перегородок с формированием тракционных бронхоэктазов и очагов трансформации легочной ткани по типу «сотового легкого», соответствующие интерстициальному легочному фиброзу, у пациента с ПБХ-ИЗЛ [14]

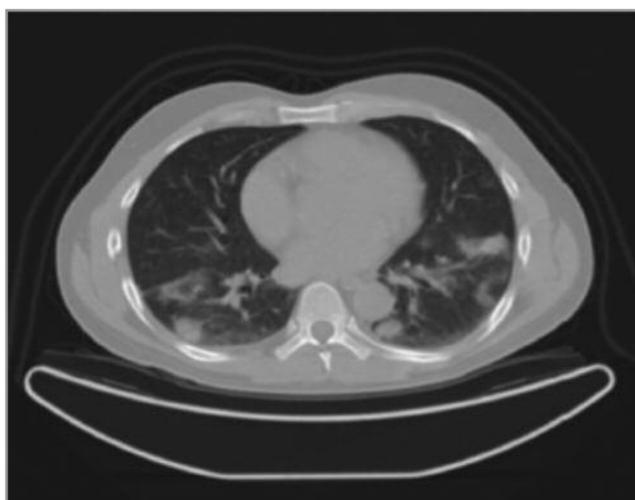


Рис. 2. Данные КТ высокого разрешения, демонстрирующие мультифокальные, периферически расположенные зоны консолидации и уплотнения по типу матового стекла, а также признак «галло» у пациента с гранулематозным поражением легких при ПБХ [16]

исследования биоптатов легких у 5 пациентов с ИЗЛ и ПБХ, М. Shen и соавт. [6] выявили картину, соответствующую ЛИП, у троих из них; у остальных двух пациентов гистологическая картина соответствовала интерстициальному легочному фиброзу.

По данным другого клинического обзора, частота развития легочного фиброза при ПБХ составила <5% [17]. Морфологически легочный фиброз, ассоциированный с ПБХ, соответствует обычной интерстициальной пневмонии. P.L. Golding и соавт. [18] выявили рентгенологические и функциональные изменения, соответствующие легочному фиброзу, у 9 (13%) из 70 пациентов с ПБХ; однако по данным биопсии диагноз легочного фиброза подтвержден только у двух пациентов.

ОБОП также может являться одним из внепеченочных проявлений ПБХ, особенно у пациентов с другими ассо-

цированными системными заболеваниями соединительной ткани; в то же время ОБОП может развиваться и при изолированном ПБХ. Данный вариант ИЗЛ должен включаться в круг дифференциальной диагностики при неразрешающейся пневмонии у пациентов с ПБХ. E.S. Strobel и соавт. [19] описали клинический случай ПБХ с ИЗЛ, при котором у пациента по данным морфологического исследования биоптата легкого одновременно выявлены признаки ОБОП, ЛИП и деструктивного бронхиолита. Данная картина множественных изменений соответствовала двухэтапному клиническому течению заболевания и стала основой для выбора терапии. Первая фаза заболевания наиболее вероятно соответствовала ОБОП и характеризовалась быстрым (в течение 1 нед) ответом на терапию глюкокортикостероидами (ГКС), а вторая фаза – ЛИП. Наблюдалось медленное (более года) разрешение патологического процесса при добавлении к терапии цитостатиков (азатиоприна).

Несмотря на то что саркоидоз не соответствует критериям аутоиммунного заболевания, поражение легких в виде саркоидоподобной гранулематозной реакции может иметь место при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе при ПБХ. По данным серии аутопсийных исследований 120 пациентов с ПБХ, распространенные гранулематозные изменения в легких без формирования фиброза описаны у 2 (1,6%) пациентов; у одного из них выявлялся интерстициальный паттерн изменений по данным рентгенографии органов грудной клетки и снижение ДСЛ [20]. J.G.Wallace и соавт. [21] описали четверых пациентов с ПБХ и синдромом Шегрена с поражением легких: варианты легочной патологии включали в себя интерстициальный фиброз с признаками васкулита, лимфоцитарный бронхиолит и гранулематозное поражение легких. I. Franco и соавт. [16] описали дебют ПБХ с гранулематозного поражения легких, с последующим развитием печеночного процесса (рис. 3, см. на цветной вклейке).

Клинические, рентгенологические и функциональные данные обследования при ИЗЛ-ПБХ соответствуют таковым при других формах ИЗЛ. Респираторные симптомы отмечаются у 50% пациентов с вовлечением в патологический процесс легких. Наиболее частыми жалобами являются одышка (>50% пациентов) и кашель (>35% пациентов). По данным объективного обследования может выявляться крепитация, чаще в нижних отделах легких (>35% пациентов) [6]. Наиболее частым функциональным нарушением является снижение ДСЛ [1].

Сведения о лечении ИЗЛ в рамках ПБХ весьма ограничены. Согласно данным мировой литературы, пациенты с ИЗЛ при ПБХ демонстрируют различную чувствительность к терапии ГКС и цитостатиками, в частности, циклоспорином и азатиоприном. Эта гетерогенность может быть следствием наличия различных гистопатологических вариантов заболевания, которые не всегда клинически различимы. Кроме того, при ПБХ с развитием ИЗЛ, как и в случае изолированного поражения печени, иммуносупрессивная терапия не оказывает влияния на прогрессирование печеночного процесса [1]. С целью определения предикторов эффективности того или иного вида иммуносупрессивной терапии при различных вариантах ИЗЛ, ассоциированных с ПБХ, требуется проведение крупных рандомизированных клинических исследований с длительным периодом наблюдения.

В рамках внепеченочных проявлений ПБХ в литературе описаны редкие случаи бронхообструктивного синдрома при поражении дыхательных путей. В частности, G. Chate и соавт. [22] представили клинический случай развития лимфоцитарного бронхита и бронхиолита у пациента с

ПБХ. Еще в одном исследовании признаки умеренной бронхообструкции описаны у 4 из 67 пациентов с ПБХ [7].

При ПБХ также может развиваться поражение легочных сосудов с развитием ЛАГ. Несмотря на наличие достоверной корреляции между наличием портальной гипертензии при циррозе печени и развитием ЛАГ, более чем у 30% пациентов с ЛАГ при ПБХ не отмечено признаков портальной гипертензии, что предполагает наличие других механизмов поражения сосудов легких при данном аутоиммунном заболевании [23]. В проспективном исследовании, включавшем 178 пациентов с ПБХ с периодом наблюдения 6 лет, частота развития ЛАГ составила 11,8% ( $n=21$ ) [6]. В данной группе пациентов у четверых отмечалась ЛАГ умеренной или тяжелой степени, а один из пациентов умер вследствие развития правожелудочковой сердечной недостаточности, что указывает на возможность неблагоприятного прогноза при ПБХ, связанного непосредственно с внепеченочным поражением.

### Поражение легких при ПСХ

ПСХ, так же как ПБХ, относится к идиопатическим холестатическим заболеванием печени. В патологический процесс вовлекаются как внутри-, так и внепеченочные желчные протоки, в которых текущий воспалительный процесс в сочетании с формированием грануляционной ткани и фиброза ведет к прогрессирующему нарушению оттока желчи и развитию холестаза. В противоположность ПБХ, ПСХ в 2 раза чаще поражает молодых мужчин (средний возраст на момент постановки диагноза – 40 лет) и в 70–80% случаев ассоциирован с воспалительными заболеваниями кишечника, чаще с язвенным колитом [24].

Диагноз ПСХ основывается на наличии характерных изменений крупных желчных протоков по данным эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии либо неинвазивной магнитно-резонансной холангиопанкреатографии или на выявлении специфических гистологических признаков (склероз стенок протоков и перидуктальный фиброз) при отсутствии вторичных причин обструктивного холангита (врожденных аномалий гепатобилиарной системы, послеоперационных осложнений и др.) [25]. Аутоиммунный характер поражения при данной патологии подтверждается наличием перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (p-ANCA, до 74% пациентов), антиядерных антител (ANA, до 77% пациентов), а также антител к гладкомышечным клеткам (SMA, до 83% пациентов) [24].

Поражение легких при ПСХ, кроме ИЗЛ, сходного с саркоидозом, может проявляться развитием интерстициального фиброза, организующейся пневмонии и геморрагического альвеолита. Наличие язвенного колита в сочетании с ПСХ, а также без него, тоже может быть ассоциировано с различными легочными проявлениями, такими как хронический бронхит, бронхоэктазы и заболевания плевры [1].

В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по лечению легочных проявлений при ПСХ, однако в ряде исследований описана эффективность терапии ГКС и цитостатиками (циклофосфамид). Интересно, что в исследовании P.Jopard и соавт. [26] у пациентки 47 лет с клинико-рентгенологической картиной легочного фиброза, подтвержденной по данным гистологического исследования, отмечался положительный эффект от приема ГКС. Так же, как и в случае с ПБХ, для оценки эффективности различных режимов иммуносупрессивной терапии при поражении легких у пациентов с ПСХ требуется проведение рандомизированных клинических исследований с длитель-

ным периодом наблюдения, что, однако, может быть затруднено в связи с редкостью данной патологии.

## Поражение легких при АИГ

АИГ называют неразрешившееся воспаление печени неизвестной этиологии, характеризующееся иммунным ответом, направленным против печеночной ткани, ведущим к деструкции паренхимы печени. Заболевание характеризуется перипортальным или более обширным воспалительным процессом, наличием гипергаммаглобулинемии и тканевых аутоантител и в большинстве случаев отвечает на иммуносупрессивную терапию.

Распространенность АИГ составляет 10–20 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость выше среди женщин (соотношение женщин и мужчин 3,5:1) [27]. Симптомы заболевания неспецифичны и включают общую слабость (утомляемость), снижение аппетита, боли в суставах, боли в животе и желтуху. У 25% пациентов начальный период заболевания протекает бессимптомно. По данным лабораторного обследования могут выявляться повышение активности трансаминаз, гипергаммаглобулинемия, наличие аутоантител – ANA, SMA, а также антител к микросомам печени и почек 1-го типа (ЛКМ-1).

В рамках легочного поражения при АИГ описаны единичные клинические случаи развития ИЗЛ, в частности, интерстициального фиброза и ЛИП [25]. Следует отметить, что опубликованные в течение последних двух десятилетий результаты исследований изменили мнение относительно частоты встречаемости ИЗЛ у пациентов с АИГ. В настоящее время считается, что легочные осложнения при АИГ, после исключения сопутствующей HCV-инфекции [28], а также ятрогенных причин развития ИЗЛ, встречаются гораздо реже, чем считалось ранее [26]. ГКС и азатиоприн являются основой иммуносупрессивной терапии при АИГ [29]; они также продемонстрировали эффективность в лечении легочных проявлений данного заболевания [27].

## Заключение

Согласно современным представлениям, аутоиммунные заболевания печени могут быть ассоциированы с различными вариантами поражения легких, что указывает на необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению данной группы пациентов. Учитывая возможность отсроченного развития поражения органов при аутоиммунных заболеваниях печени, обоснованным представляется динамический контроль состояния респираторной системы с целью раннего выявления и лечения внепеченочных проявлений при данной патологии. ПБХ в настоящее время является наиболее изученным первичным аутоиммунным заболеванием печени в отношении его легочных проявлений. Принимая во внимание достаточно высокий риск наличия ИЗЛ, всем пациентам с ПБХ рекомендовано проведение КТ органов грудной клетки в сочетании с легочными функциональными тестами для максимально раннего выявления интерстициальных поражений легких. В то же время с усовершенствованием диагностических подходов к диагностике АИГ и ПСХ может быть получено большее количество данных о поражении легких в рамках данных нозологий.

Легочные поражения при аутоиммунных заболеваниях печени отличаются выраженным полиморфизмом, однако в настоящее время имеются лишь ограниченные данные относительно эффективности различных групп иммуносупрессивных препаратов для их лечения. С учетом достаточно частого выявления патологии легких при аутоиммунных заболеваниях печени, с одной стороны, и в ряде случаев более тяжелого течения легочного процесса, по сравнению с печеночным, – с другой, представляется обоснованным проведение крупных рандомизированных клинических исследований с целью разработки протоколов иммуносупрессивной терапии для лечения данной патологии, а также методов динамического контроля за его эффективностью.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E. Respiratory system involvement in chronic liver diseases. *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123:635-642. doi: 10.20452/pamw.1980
- Lv X, Gao F, Liu Q, Zhang S, Huang Z, Zhu Y, Zong H, Li Q, Li S. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related interstitial lung disease. *Exp Ther Med.* 2018;15:1465-1473. doi: 10.3892/etm.2017.5554
- Al-Mujaini A, Al-Khabori M, Shenoy K, Wali U. Immunoglobulin G4-related disease: An update. *Oman Med J.* 2018;33:97-103. doi: 10.5001/omj.2018.20
- Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgrad Med Taylor & Francis.* 2017;129:149-158. doi: 10.1080/00325481.2017.1251818
- Mells GF. Primary biliary cirrhosis: Family, genes, and bugs. *Clin Liver Dis.* 2014;3:69-73. doi: 10.1002/cld.308
- Shen M, Zhang F, Zhang X. Primary Biliary Cirrhosis Complicated With Interstitial Lung Disease: A Prospective Study in 178 Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:676-679. doi: 10.1093/innovait/inq138
- Koksal D, Koksal AS, Gurakar A. Pulmonary Manifestations among Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4:258-262. doi: 10.14218/JCTH.2016.00024
- Rodriguez-Roisin R, Pares A, Bruguera M, Coll J, Picado C. Pulmonary involvement in primary biliary cirrhosis. *Thorax.* 1981;36: 208-212.
- Uddenfeldt P, Bjerle P, Danielsson A, Nyström L. Lung Function Abnormalities in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Acta Med Scand.* 1988;223:549-555.
- Krowka MJ, Grambsch PM, Edell ES, Cortese DA, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis: relation between hepatic function and pulmonary function in patients who never smoked. *Hepatology.* 1991;13:1095-1100.
- Costa C, Sambataro A, Baldi S, Modena V, Todros L, Libertucci D, Coni F, Fusaro E, Revello F, Murgia A. Primary biliary cirrhosis: lung involvement. *Liver.* 1995;15:196-201.
- Wallaert B, Bonniere P, Prin L, Cortot A, Tonnel AB, Voisin C. Primary biliary cirrhosis. Subclinical inflammatory alveolitis in patients with normal chest roentgenograms. *Chest.* 1986;90:842-848.

13. Spiteri MA, Johnson M, Epstein O, Sherlock S, Clarke SW, Poulter LW. Immunological features of lung lavage cells from patients with primary biliary cirrhosis may reflect those seen in pulmonary sarcoidosis. *Gut*. 1990;31:208-212.
14. Kuś J, Bartosiewicz M, Siemion-Szcześniak I, Jędrych M, Radwan-Röhrenschef P, Lewandowska K, Langfort R, Oniszh K, Franczuk M, Kuś J, Wesołowski S. Interstitial lung disease in patients with primary biliary cirrhosis. *Pneumonol Alergol Pol*. 2012;80:471-481.
15. Liu B, Zhang FC, Zhang ZL, Zhang W, Gao LX. Interstitial lung disease and Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis: A causal or casual association? *Clin Rheumatol*. 2008;27:1299-1306. doi: 10.1007/s10067-008-0917-x
16. Franco I, Dubini A, Piciucchi S, Casoni G, Poletti V. Interstitial lung disease preceding primary biliary cirrhosis in a male patient. *Rev Port Pneumol*. 2015;21:214-217. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.02.008
17. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2003;362:53-61. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13808-1
18. Golding PL, Smith M, Williams R. Multisystem involvement in chronic liver disease. Studies on the incidence and pathogenesis. *Am J Med*. 1973;55:772-782.
19. Strobel ES, Bonnet RB, Werner P, Schaefer HE. Clinical Rheumatology Case Report Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia and Primary Biliary Cirrhosis-Like Lung Involvement in a Patient with Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Rheumatol*. 1998;17:246-249.
20. Stanley NN, Woodgate DJ. Mottled chest radiograph and gas transfer defect in chronic liver disease. *Thorax*. 1972;27:315-323.
21. Wallace JG Jr, Tong MJ, Ueki BH, Quismorio FP. Pulmonary involvement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(4):431-435.
22. Chatté G, Streichenberger N, Boillot O, Gille D, Loire R, Cordier J. Lymphocytic bronchitis / bronchiolitis in a patient with primary biliary cirrhosis. *Eur Respir J*. 1995;8:176-179.
23. Wallwork J, Williams R, Calne RY. Transplantation of liver, heart, and lungs for primary biliary cirrhosis and primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1987;330:182-185.
24. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51:237-267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
25. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, Hoofnagle JH. Primary sclerosing cholangitis: Summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746-764. doi: 10.1002/hep.21337
26. Jonard P, Geubel A, Wallon J, et al. Primary sclerosing cholangitis and idiopathic pulmonary fibrosis: a case report. *Acta Clin. Belg*. 1989;44:24-30.
27. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: A review. *J Gastroenterol*. 2012;47:498-503. doi: 10.1007/s00535-012-0586-z
28. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, Solfanelli S, Lombardini F, Begliomini E, Monti M, Longombardo G, Pasero G, Zignego L. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*. 1997;36:360-365.
29. Мухин Н.А., Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н. и др. Схема Саммерскилла в лечении тяжелых форм аутоиммунного гепатита. *Клиническая гепатология*. 2011;(3):39-45 [Mukhin NA, Abdurachmanov DT, Lopatkina TN, et al. Summerskill scheme in the treatment of severe forms of autoimmune hepatitis. *Klinicheskaya Hepatologia*. 2011;(3):39-45 (In Russ.)].

Поступила 17.06.2018